Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses vom III. Orden
München-Nymphenburg
Direktor: Professor Dr. H. Kämmerer

Über Antifermente gegen Bakterientrypsine und Pankreastrypsin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Bruckmeier
München

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses vom III. Orden
München-Nymphenburg
Direktor: Professor Dr. H. Kämmerer

Über Antifermente gegen Bakterientrypsine und Pankreastrypsin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Bruckmeier
München

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Prof. Dr. H. Kämmerer

Tag der mündlichen Prüfung:
17. Juni 1940

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

In den letzten zwei Jahrzehnten ist nicht viel über Antifermente gearbeitet worden. Über ihre eigentliche Natur weiß man noch so gut wie gar nichts. Auch die Frage, ob es sich um Antikörper handelt, ist noch nicht klar entschieden. *von Dungern* hat 1898 die Spezifität der einzelnen Bakterienantitrypsine durch Untersuchungen erwiesen. Aber was gerade das Pankreasantitrypsin betrifft, gehen die Ansichten weit auseinander. *Achalme, Landsteiner, Bergmann* und *Bamberg* u. a. haben zwar eine Steigerung der antitryptischen Kraft des Serums nach Injektion von Trypsin erzielen können. Auf der anderen Seite findet man aber auch Vermehrung des Antitrypsins bei verschiedenen Krankheiten ohne Trypsinzufuhr von außen. Man müßte bei diesen Krankheiten annehmen, daß eine vermehrte Trypsinbildung im Körper selbst stattfindet und dadurch die Antitrypsinbildung angeregt wird. So findet man gerade bei bösartigen Geschwülsten, wie wir in dieser Arbeit zeigen werden, mit großer Regelmäßigkeit eine Erhöhung des Pankreasantitrypsinspiegels. Falls man das Antitrypsin zu den Antikörpern rechnen will, muß man annehmen, daß bei den Geschwülsten das entsprechende Antigen im Körper selbst gebildet wird, daß also ein körpereigener Stoff als Antigen fungiert. Gegen diese Annahme, sowie gegen die Antikörpernatur der Antifermente überhaupt sind viele Einwände erhoben worden. *Kurt Meyer* z. B. konnte durch experimentelle, aseptische Gewebsnekrose bei Kaninchen keine Antitrypsinsteigerung erzielen; er glaubt daher auch nicht an eine Antikörperreaktion gegen autolytische Zellfermente, sondern an eine solche gegen eine primäre Vermehrung der Zellproteasen. Auch *O. Schwarz* lehnt die Antikörpernatur des Pankreasantitrypsins völlig ab. Wegen der Inaktivierbarkeit des Serums durch Ätherextraktion schließt er auf eine Lipoidnatur der Hemmungskörper. Ein vermehrtes Auftreten von Lipoideiweißverbindungen, die durch gesteigerten Zellzerfall frei werden, findet direkten Ausdruck in der Erhöhung des Hemmungstiters, nicht aber ein vermehrtes Auftreten von Lipoiden an sich; diese führen also nicht zu einer Erhöhung des Hemmungstiters. *Doeblin* sowie *Rosental* sind der gleichen Meinung. *Doeblin* weist vor allem auf die von ihm gefundene Thermostabilität des Antitrypsins hin.

Auffallende Hemmungsgegensätze zwischen Pankreasantitrypsin und Bakterienantitrypsinen, wie sie in der vorliegenden Arbeit herausgearbeitet werden, sprechen jedoch wieder mehr für die Antikörpernatur.

Oppenheimer denkt an Beziehungen zwischen den Korschunschen Fermentoiden und den normalen Hemmungskörpern. Fermentoide sind Fermente, die ihrer ergophoren Gruppe, d. h. ihrer proteolytischen Fähigkeit beraubt sind. Sie können aber noch Substrat binden. *Oppenheimer* glaubt nun, daß sie gerade wegen dieser Eigenschaft als Hemmungsstoffe wirken könnten, ohne eine spezifische Wirkung auszuüben. Er hält es für möglich, daß die normalen Hemmungskörper auf solche veränderte Enzyme zu beziehen wären. In der vorliegenden Arbeit haben wir gezeigt, daß Tumoren eine Vermehrung des Antitrypsingehaltes im Serum der Erkrankten hervorrufen. Rückschließend könnte man annehmen, daß die Tumoren sich bei ihrer die Umgebung und schließlich den ganzen Organismus zerstörenden Tätigkeit eiweißspaltender (und wohl auch kohlehydrat- und fettspaltender) Fermente bedienen. Die Vermehrung der antitryptischen Hemmungskörper wäre dann vielleicht eine Folge der Umwandlung von Ferment in Fermentoid. Man könnte das als eine wenn auch vergebliche Abwehrmaßnahme des Körpers betrachten.

Aber all das sind theoretische Erwägungen. Wichtiger ist die Frage nach der praktischen Bedeutung der Antifermente. Schon frühzeitig hat man angenommen, daß die Antifermente eine wichtige Rolle spielen im Abwehrkampf des infizierten Organismus. *von Dungern* hat schon 1898 angenommen, daß Antifermente, da sie bei immunisierten Tieren gefunden worden waren, auch im Blutserum erkrankter Menschen vorhanden sein müßten. Er gab auch eine diagnostische Reaktion an, mittels der fermenthemmenden Eigenschaften die Cholera, sowie Milzbrand und Staphilococcenerkrankungen zu erkennen. Da aber die Methodik sehr schwierig und die Ergebnisse ungleich waren, konnte sie sich nicht einbürgern. *K. Meyer* hat dann gezeigt, daß Antifermente durch Immunisierung entstehen können. Er hat Immunantiproteasen bei Bacterium pyocyaneum und prodigiosum nachgewiesen. *T. Wohlfeil* konnte den Nachweis erbringen für Staphylococcen- und Proteusantiproteasen. Nach *T. Wohlfeil* erwiesen sie sich als streng spezifisch; nur waren sie nicht in sehr erheblichen Mengen vorhanden. So erwiesen sie sich als unwirksam, wenn zu große Bakterienmassen mit dem Serum in Berührung kamen, oder auch, wenn die Einwirkungszeit der Bakterien auf das antifermenthaltige Serum

zu lang-dauernd wurde. Nach der Theorie von *Jobling* würde es sich hierbei um eine Fermenthemmung durch bestimmte Lipoidverbindungen handeln. Diese Frage ist aber noch nicht geklärt. Nach *Wohlfeil* könnte es auch eine Fermenthemmung durch Schwermetalle sein.

Die Frage nach der klinischen Bedeutung der fermenthemmenden Immunantikörper kann noch nicht in vollem Ausmaß abgeschätzt werden. *Schern* führt neuerdings den Heilwert der Milzbrandseren auf ihren Gehalt an Antifermenten zurück. *T. Wohlfeil* ist der Meinung, daß der Heilwert der Immunseren gegen bestimmte anaerobe Erkrankungen (z. B. durch Bacillus histolyticus) auf ihrem Gehalt an Antiproteasen beruhen dürfte. Auch wir glauben, daß es nicht berechtigt ist, den Antifermenten im Abwehrkampf des Organismus keine Bedeutung beizumessen. Aber da man so gut wie gar nichts darüber weiß, hat es keinen Sinn, darüber zu schreiben.

In dieser Arbeit wird nun der Versuch gemacht, das gegensätzliche Verhalten von Pankreasantitrypsin und bestimmter Bakterienantitrypsine in diagnostischer Hinsicht auszuwerten.

Kämmerer hat bereits 1911 in seinen Studien über die Antitrypsine des Serums wichtige Ergebnisse angeführt, aus denen man bereits auf einen gewissen Antagonismus zwischen Pankreasantitrypsin und Bakterienantitrypsinen schließen kann. Daneben wurde nachgewiesen, daß die Antifermente gegen Pankreastrypsin und Bakterientrypsine verschieden sind. „Seren, die Pankreastrypsin in verstärkter Weise hemmen, müssen nicht auch Bakterienfermente relativ stärker hemmen, sondern zeigen u. U. gegen diese abnorm niedrige Werte."

„Seren, die eine immunisatorische Steigerung des Antifermentgehaltes gegen gewisse Bakterientrypsine besitzen, hemmen nicht auch stets das Pankreastrypsin stärker. Es kommt hier offenbar auf die Stärke des Organzerfalls an."

Wir werden die von *Kämmerer* untersuchten Fälle später noch im einzelnen darlegen. Ausgehend von seinen Studien über die Antitrypsine des Serums wurde von *Kämmerer* angeregt, insbesondere einen Gegensatz zwischen Tumoren und Infektionen und u. U. auch eine Spezifität bei bestimmten Infektionen herauszuarbeiten. Dabei sollte auf Grund einer Arbeit von *Kämmerer* und *Mogulesko* weiteres Beweismaterial gewonnen werden für das entgegengesetzte Verhalten der Albumine und Globuline bezüglich ihrer Bindungskraft gegenüber Pankreas- und Bakterienantitrypsinen.

Herstellung der Bakterienfermente.

Nach *T. Wohlfeil* bilden unter geeigneten Versuchsbedingungen alle Bakterien eiweißspaltende Fermente. Nur treten manche durch ihre proteolytischen Fermente ganz besonders hervor, andere wieder weniger oder aber mehr durch ihre kohlehydratspaltenden Fermente. *Wohlfeil* gibt von diesem Gesichtspunkt aus eine Einteilung der Erreger nach ihrer primären Fermentaktivität:

I. Proteinasen-aktive Erreger: Milzbrandbacillus, Heubazillengruppe, Bacillus pyocyaneus, Bacillus prodigiosus, Bacillus histolyticus, Bacillus tetani, Cholera und andere ähnliche Fibrionen, Proteusbazillen.

II. Carbohydrasen- und hexosidasen-aktive Erreger: Coli-Gruppe, Typhus-Paratyphus-Enteritis-Gruppe, Friedländer-Bazillen und Verwandte, Streptococcen, Pneumococcen, Meningococcen, Gonococcen, und andere gramnegative Coccen.

III. Erreger mit aktiven oder leichtaktivierbaren Fermenten beider Gruppen.

Wir mußten uns beschränken auf einige „Fermentathleten", welche auch ohne besondere physikalische, chemische oder thermische Schmeicheleien ihre Schuldigkeit tun, nämlich auf den Bacillus pyocyaneus, den Bacillus prodigiosus und den Staphylococcus pyogenes aureus. Allerdings, auch hier kann der Name täuschen, und bevor man einem Stamm sein Vertrauen schenkt, tut man gut, ihn vorher auf seine Fermentkraft zu prüfen. Dies geschieht in einfacher Weise dadurch, daß man ihn auf einer Gelatineplatte ausstreicht und diese bei Zimmertemperatur stehen läßt. Nach 1—2 Tagen kann man das Ergebnis ablesen. Findet der Stamm Gefallen vor unseren Augen, so überimpfen wir ihn auf eine Lösung, die aus drei Teilen Gelatine und zwei Teilen Pufferbouillon besteht. Durch Zusatz von 4 % Glyzerin wird, was die Pyocyaneuskulturen anlangt, die Fermentmenge erheblich gesteigert *(K. Meyer)*. Unbedingt notwendig ist dieser Zusatz jedoch nicht, da man auch ohne diesen Luxus zum Ziel kommt, falls man den richtigen Stamm ausgewählt hat. Das P_H hielten wir bei 8,3.

Die Schnelligkeit der Fermentbildung hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die Bakterienleiber erst absterben und durch Selbstauflösung zerfallen müssen. So hat *T. Wohlfeil* eine vorübergehende Vermehrung des Eiweißgehaltes gefunden, die dem Angriff der Bakterienproteinasen auf die Serumeiweißkörper vorausgeht. Die

Vermehrung muß wohl auf Konto einer Bakterienautolyse gesetzt werden. Erst im Anschluß an die Eiweißvermehrung setzt eine Eiweißverminderung ein. Diese Eiweißverminderung ist nun zurückzuführen auf das zerstörende Wirken der Bakterienproteinasen.

Die Dauer der Bebrütung richtet sich nach der Bakterienart. Am schnellsten arbeitet der Bacillus pyocyaneus; nach zehn Tagen kann man schon reichlich Ferment nachweisen. Es empfiehlt sich, bei jedem neuen Stamm, den man verwendet, von Zeit zu Zeit Stichproben zu machen, um festzustellen, ob die Fermentmenge schon für den Versuch ausreichend sein wird.

Außer dem Bacillus pyocyaneus verwendeten wir, wie schon oben erwähnt, den Staphylococcus pyogenes aureus und den Bacillus prodigiosus. Vor allem beim Staphylococcus aureus ist es nötig, einen tüchtigen Stamm auszuwählen, da er an und für sich schon ein schwächerer und langsamerer Fermentbildner ist als z. B. der Bacillus pyocyaneus. Wachstum in membranartigen Verbänden ist ein gutes Zeichen für reichlich vorhandenes Ferment.

Zur Befreiung der Fermentflüssigkeit von den Bakterien hat *Kämmerer* bereits 1911 die Filtration mit dem Berkefeld-Filter als ungeeignet abgelehnt, da zu viel Ferment im Filter zurückgehalten wird. *Kämmerer* filtrierte eine zeitlang auf der Nutsche mit Kieselguhr, doch machte er die Erfahrung, daß auch hier nach Verstopfung der Poren infolge Filtration größerer Mengen sehr bald ein ganz bedeutender Fermentverlust eintritt. Es erschien ihm schließlich als weitaus das Beste, mit einer guten elektrischen Zentrifuge die aus dem Brutschrank entnommene Kultur kräftig bis zur völligen Klarheit mehrere Stunden zu zentrifugieren und dann sofort mit Toluol zu versetzen. Toluol schädigt nach allgemeiner Erfahrung die Fermente am wenigsten. Da wir jedoch die Zentrifugen aus betriebstechnischen Gründen nicht so lange zur Verfügung haben konnten, sahen wir uns nach einem anderen Verfahren um, das vielleicht noch sicherer die Keimfreiheit der Fermentlösungen gewährleistet. Wir benutzten die Entkeimungsschichten der Seitz-Werke in Kreuznach. Dabei ist zu beachten, daß Pyocyaneuslösungen das Filter schwerer passieren als Staphylococcenkulturen und Kulturen des Bacillus prodigiosus. Wenn man also Pyocyaneusaufschwemmungen mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe filtriert, tut man gut, das Filter etwa jede Dreiviertelstunde zu wechseln, um zu verhindern, daß Ferment am Filter hängen bleibt. Dagegen ist ein Filterwechsel bei Staphylococcen und beim Prodigiosus nicht von Nöten, denn hier vollzieht sich die Filtration sehr schnell.

Das Filtrat wird, mit wenig Toluol versetzt, im Eisschrank aufbewahrt. Der Fermentgehalt geht auch bei längerer Aufbewahrung nicht verloren. Verunreinigungen sind bei sauberem Arbeiten nicht zu befürchten. Es ist auch nicht vorgekommen, daß im Filtrat Prodigiosus- oder Pyocyaneus-Bazillen bzw. Staphylococcen gewachsen wären. Wir haben Fermentlösungen noch nach $1^1/_2$ Monaten voll wirksam gefunden.

Für die Antifermentbestimmungen im Blutserum benutzten wir eine Methode von *Kämmerer,* die eine Vereinfachung der Volhard'schen Trypsin-Methode darstellt. Man führt sie nach der Vorschrift von *Kämmerer* in folgender Weise aus:

In ein 100 ccm fassendes Erlenmeyer-Kölbchen bringt man — alle Mengen mit Pipetten exakt abgemessen — 20 ccm destilliertes Wasser, eine vom jeweiligen Versuch abhängige Menge Trypsin- oder Fermentlösung und etwa 5 ccm Serum. Dazu 20 ccm 5 % Kaseinlösung nach der Volhard'schen Vorschrift:

100 g Kasein nach Hammarsten werden mit 1000 ccm destillierten Wassers eingeweicht, dann 80 ccm Normalnatronlauge zugefügt und schließlich auf 2000 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Sterilisieren durch rasches Erhitzen auf 90 Grad, mit etwas Toluol versetzt aufbewahren. — Beim Erhitzen über der Flamme kann das Glasgefäß, auch wenn es sich um Jenaer Glas handelt, springen. Wir haben es deshalb lieber für 10—15 Minuten in den Dampftopf von Lautenschläger gestellt und auch damit Keimfreiheit erzielt. Die Eiweißlösung wird im Eisschrank aufbewahrt.

Dann folgt Digestion, deren Zeit sich nach dem Trypsin richtet; bei 5 ccm $2\,^0/_{00}$ Trypsin-Merck z. B. läßt man etwa eine Stunde verdauen. Nach der Verdauung werden sofort 20 ccm konzentrierte Natriumsulfatlösung zugesetzt und dann mit einer exakten, nicht auslaufenden Pipette 10 ccm $^1/_5$ Normalsalzsäure zugefügt. Das nichtverdaute Kasein fällt dadurch in Flocken aus, und man erkennt die gröberen Verhältnisse der Fermentwirkung schon an der Größe und Kompaktheit des Niederschlags. Dieser Niederschlag wird nun wegfiltriert und 20 ccm des Filtrates werden mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge gegen Phenolphthalein titriert. Man verwendet hiezu eine Bürette, die 5 ccm faßt und bei der 1 ccm mindestens einen Zwischenraum von 10 cm hat, der in Zehntelkubikzentimeter eingeteilt ist. Das untere Ende der Bürette soll in eine Kapillare auslaufen. Die Werte werden in $^1/_{10}$ ccm notiert. Notwendig und, da es sich immer um Vergleichsversuche handelt, ohne Weiteres durchführbar, ist bei den Einzeltitrationen einer Versuchsreihe die kolorimetrische Übereinstimmung der Phenolphthaleinrötung.

Während man also im ersten Gläschen Serum auf Trypsin wirken ließ, bringt man selbstverständlich gleichzeitig mit diesem ein solches, das statt Serum eine gleiche Menge Kochsalzlösung enthielt, in den Thermostaten, wodurch der Trypsintiter bestimmt wird. Ein drittes Gläschen, in das die gleiche Menge Trypsin und Kochsalzlösung gebracht wird, benutzt man zur Titrierung der Säuremenge der Mischung vor der Digestion. Man kann in einer solchen Versuchsreihe fünf, sechs und mehr Gläschen mit anderen Seren einstellen. Wichtig ist noch die Benützung eines Wasserthermostaten an Stelle des Brutschranks, weil man so eine raschere und gleichmäßigere Durchwärmung erreicht.

Bei allen Versuchen werden die gefundenen Werte kurzweg mit NaOH angegeben; hat man z. B. einen Verdauungswert von 10,0 NaOH, so heißt das: es waren zur Titration $^{10}/_{10}$ ccm $^{1}/_{10}$ Normalnatronlauge nötig. Auch der Verdauungswert und ebenso der Hemmungswert werden in $^{1}/_{10}$ ccm $^{1}/_{10}$ Normalnatronlauge angegeben.

Wir haben bei unseren Versuchen den Antifermentgehalt des Vollserums bestimmt, sowie jenen der Albumin- und Globulinfraktion. Auf eine genauere Trennung in Globuline, Pseudoglobuline, Euglobuline, Albumine und Fibrinogen haben wir verzichtet, da sich uns die Bestimmung des Antifermentgehaltes im Vollserum, in der Albumin- und Globulinfraktion als für unsere Zwecke völlig ausreichend erwiesen hat. Die Trennung in die erwähnten Fraktionen nahmen wir auf folgende Weise vor:

Zu einer bestimmten Menge Serum wird die gleiche Menge gesättigte Ammoniumsulfatlösung gebracht. Dadurch fallen die Globuline aus. Diese Prozedur vollzieht man am praktischsten gleich in einem kleinen sterilen Zentrifugenröhrchen. Man fügt also zu 1 ccm Serum 1 ccm gesättigte Ammoniumsulfatlösung. Es entsteht ein weißgelber Niederschlag, den man durch längeres Zentrifugieren von einer wasserklaren Flüssigkeit trennt, welche den Albuminanteil enthält. Diese klare Flüssigkeit hebt man ab; wir haben in ihr die Albumine in der halben Menge des Serums. Der Globulinniederschlag wird mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung mehrmals in den gleichen Zentrifugenröhrchen kräftig durchgeschüttelt und wieder zentrifugiert, kurzum in der Weise gewaschen, wie man etwa rote Blutkörperchen wäscht. Schon beim Zusammenbringen von Serum und Ammoniumsulfatlösung bringt man am Zentrifugenröhrchen eine Marke (bei 2 ccm) an. Nach dem letzten Zentrifugieren wird das Niveau wieder auf diese Marke eingestellt. Diese 2 ccm enthalten den Globulinniederschlag. Man bringt sie

quantitativ in einen Meßzylinder und füllt mit physiologischer Kochsalzlösung auf 50 ccm auf und erhält so eine völlig klare Lösung des Niederschlags. Diese Flüssigkeit entspricht einer zweiprozentigen Globulinlösung in physiologischer Kochsalzlösung. Mit dem oben erwähnten Albuminanteil stellt man sich ebenfalls eine zweiprozentige Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung her, desgleichen vom frischen unbehandelten Serum. Bei der Antitrypsinbestimmung werden von diesen Lösungen nur 3—5 ccm gebraucht, die man mit 20 ccm destilliertem Wasser (oder physiologischer Kochsalzlösung) und 20 ccm Eiweißlösung zusammenbringt. Auf diese Weise wird eine derartige Verdünnung des zur Ausfällung benützten Ammoniumsulfat erreicht, daß es fast ohne jeden Einfluß auf die Verdauungszahlen bleibt *(Kämmerer* und *Mogulesko)*.

Versuchsergebnisse.

Bei unseren Versuchen kam es uns darauf an, festzustellen, wie sich die Antifermente gegen Pankreastrypsin einerseits und gegen Bakterienfermente andererseits bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere bei Tumoren und Infektionskrankheiten verhalten. Bereits 1911 hat *Kämmerer* einige Fälle veröffentlicht, die auf einen gewissen Antagonismus schließen lassen. So fand sich bei einem Typhusfall eine Steigerung des tryptischen Antifermentes, keine Steigerung des Staphylococcenantiferments. Das Serum eines Sarkompatienten zeigte eine starke Steigerung des Pankreasantifermentgehaltes, dagegen keine Steigerung gegen Staphylococcenferment. Ein Fall von Bauchfelltuberkulose wies eine starke Steigerung des Pankreasantitrypsins auf, es fehlte eine Steigerung der Hemmkraft gegen Pyocyaneusferment. Das Serum eines Kranken mit Carcinoma abdominalis war gekennzeichnet durch völliges oder fast völliges Fehlen der Antitrypsinhemmung gegen Pyocyaneusferment, während die Hemmung gegen Pankreastrypsin eine sehr beträchtliche Höhe aufwies. Bei zwei Nephritisfällen wurde gleichzeitig eine Vermehrung des Pankreasantitrypsins und des Antiferments gegen Staphylococcenprotease festgestellt. Im Serum einer Patientin, die an einem großen Furunkel am Knie litt, der incidiert wurde und reichlich Eiter entleerte, überragte der Hemmungswert gegen Staphylococcenferment sämtliche Kontrollseren, während beim Pankreastrypsin der normale Durchschnitt nicht überschritten wurde. Im Gegensatz dazu war in einem Sarkomserum keine merkbare Erhöhung der Hemmung gegen Staphylococcentrypsin vorhanden, jedoch eine starke gegen Pankreasferment. Die Furunku-

losepatientin befand sich schon über 14 Tage in der Rekonvaleszenz und hatte sicher keinen starken Zellzerfall durchgemacht. In einem Staphylococcenimmunserum der Firma Merck fand sich eine beträchtliche Vermehrung des Staphylococcenantiferments, aber keine Hemmung gegen Pankreastrypsin. Ein Fall von Tabes mit allgemeiner Furunkulose zeigte, daß auch gegen beide Trypsine gleichzeitig die Antifermente vermehrt sein können. Ein schwerer Fall von Sepsis, aus dessen Blut der Staphylococcus aureus gezüchtet worden war, wies eine deutliche Erhöhung des Pankreasantitrypsins, aber keine erhöhte Hemmung gegen Staphylococcenferment auf. *Kämmerer* führt in diesem Fall das Ausbleiben der spezifischen Antifermentsteigerung auf die Schwere der Infektion zurück. Wahrscheinlich waren in diesem Falle erhebliche Zerfallsherde vorhanden, welche die Steigerung des Pankreasantitrypsins erklären würden.

Bei unseren Versuchen wählten wir in der Mehrzahl reine Infektions- und Tumorfälle, um eine vielleicht vorhandene Gesetzmäßigkeit herauszuschälen. Zu jeder Bestimmung wurde auch das Normalserum eingestellt. Wir bringen zunächst in Tabellenform die Ergebnisse unserer 28 Untersuchungen.

Zahlen in Klammern = Werte für das Normalserum

Name Diagnose	Verdauungswert		Hemmung durch 2% Vollserum		Hemmung durch 2% Globulin		Hemmung durch 2% Albumin	
				in %		in %		in %
1. Ertl Ca. ventriculi	Trypsin	35,4	32,6 (1,2)	92,0 (3,4)	0,6 (0.0)	1,6 (0,0)	31,8 (0,8)	89,8 (2,2)
	Pyocyan.	48,6	1,4 (0,0)	2,8 (0,0)	1,2 (0,0)	2,4 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	67,2	1,2 (1,2)	1,7 (1,7)	1,0 (1,0)	1,4 (1,4)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	44,2	0,4 (0,6)	0,9 (1,4)	0,4 (0,4)	0,9 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
2. Ullmann Pankreaskarzinom	Trypsin	77,4	10,4 (2,4)	13,4 (3,1)	0,6 (0,0)	0,7 (0,0)	9,6 (1,8)	12,6 (2,3)
	Pyocyan.	71,6	0,6 (0,0)	0,8 (0,0)	0,2 (0,0)	0,6 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	67,4	0,6 (0,6)	0,8 (0,8)	0,4 (0,6)	0,7 (0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	44,2	0,4 (0,6)	0,9 (1,4)	0,4 (0,4)	0,9 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
3. Vogel Lungentumor mit pneum. Infiltraten	Trypsin	77,4	36,8 (2,4)	47,5 (3,1)	0,4 (0,0)	0,5 (0,0)	35,8 (1,8)	46,2 (2,3)
	Pyocyan.	71,4	0,2 (0,0)	0,2 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0.0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	67,2	6,2 (0,6)	9,2 (0,9)	5,8 (0,6)	8,6 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	44,2	6,0 (0,6)	13,5 (1,3)	5,8 (0,4)	13,1 (1,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
4. Lippert Hypernephrom m. Fieber, Lungenmetastase	Trypsin	71,8	36,8 (1,0)	51,3 (1,4)	7,8 (0,0)	10,8 (0,0)	28,8 (0,9)	40,1 (0,9)
	Pyocyan.	45,6	5,2 (0,0)	11,4 (0,0)	5,0 (0,0)	11,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	41,0	0,4 (0,6)	0,9 (1,4)	0,2 (0,4)	0,4 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
5. Meyn Viridanssepsis	Trypsin	71,8	1,8 (1,0)	2,5 (1,4)	0,2 (0,6)	0,2 (0,9)	1,4 (0,0)	1,9 (0,0)
	Pyocyan.	55,0	14,8 (0,0)	26,9 (0,0)	14,0 (0,0)	25,4 (0,0)	1,0 (0,0)	1,8 (0,0)
	Staphylo.	32,4	21,0 (0,4)	64,9 (1,2)	19,2 (0,2)	59,2 (0,6)	1,0 (0,2)	3,0 (0,6)

6. Hochmuth Pankreastumor mit Lebermetastasen	Trypsin	35,4	28,4 (1,2)	80,2 (3,3)	1,4 (0,0)	3,5 (0,0)	26,2 (0,8)	74,0 (2,2)
	Pyocyan.	48,6	0,8 (0,0)	1,6 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	67,2	1,0 (0,6)	1,4 (0,9)	0,6 (0,4)	0,9 (0,6)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	44,2	0,0 (1,2)	0,0 (2,7)	0,0 (1,0)	0,0 (2,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
7. Riedl Ca. ventriculi	Trypsin	82,4	46,4 (2,0)	56,3 (2,4)	3,6 (0,4)	4,3 (0,4)	42,0 (1,2)	50,9 (1,4)
	Pyocyan.	55,0	0,4 (0,0)	0,7 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	27,6	0,6 (0,6)	2,0 (2,0)	0,2 (0,6)	0,7 (2,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	48,4	0,6 (0,4)	1,2 (0,8)	0,6 (0,4)	1,2 (0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
8. Niederm. Nymphogranulom	Trypsin	82,4	19,4 (2,0)	23,5 (2,4)	2,0 (0,4)	2,4 (0,4)	16,2 (1,2)	19,6 (1,4)
	Pyocyan.	55,0	0,6 (0,0)	1,0 (0,0)	0,2 (0,0)	0,3 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	27,6	0,4 (0,6)	1,4 (2,0)	0.0 (0,6)	0,0 (2,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	48,4	0,6 (0,4)	1,2 (0,8)	0,6 (0,4)	1,2 (0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
9. Fricke chron. Bronchitis mit bronchopneum. Herden	Trypsin.	60,5	30,0 (0,8)	49,5 (1,3)	4,4 (0,0)	7,2 (0,0)	25,2 (0,4)	41,6 (0,6)
	Pyocyan.	41,0	21,0 (0,0)	51,2 (0,0)	18,0 (0,0)	43,9 (0,0)	2,0 (0,0)	4,8 (0,0)
	Staphylo.	30,0	12,0 (0,6)	40,0 (2,0)	9,0 (0,2)	30,0 (0,6)	3,0 (0,0)	10,0 (0,0)
	Prodig.	37,8	0,4 (0,4)	1,0 (1,0)	0,0 (0,4)	0,0 (1,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
10. Miller Pleuraempyem mit Fistel	Trypsin	60,5	42,5 (0,8)	70,2 (1,3)	2,0 (0,0)	3,3 (0,0)	40,0 (0,4)	66,1 (0,6)
	Pyocyan.	38,2	18,2 (0,0)	47,6 (0,0)	16,2 (0.0)	42,4 (0,0)	1,2 (0,0)	3,1 (0,0)
	Staphylo.	26,0	26,0 (0,6)	100,0 (2,3)	24,6 (0,2)	94,6 (0,8)	1,0 (0,0)	3,9 (0,0)
	Prodig.	37,8	34,4 (0,4)	91,0 (1,0)	30,8 (0,4)	81,4 (1,0)	1,8 (0,0)	4,7 (0,0)
11. Schweitzer Rektumcarcinom mit Metastasen	Trypsin	72,8	39,4 (1,0)	54,1 (1,3)	0,8 (0,0)	1,1 (0,0)	38,0 (0,6)	52,2 (0,8)
	Pyocyan.	45,0	1,2 (0,0)	2,6 (0,0)	0,6 (0,0)	1,3 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	60,4	1,6 (0,6)	2,6 (0,9)	0,8 (0,6)	1,3 (0,9)	0,2 (0,0)	0,3 (0,0)
	Prodig.	40,2	0,8 (1,0)	1,9 (2,4)	0,8 (0,4)	1,9 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

Name Diagnose	Verdauungswert		Hemmung durch 2% Vollserum		Hemmung durch 2% Globulin		Hemmung durch 2% Albumin	
				in %		in %		in %
12. Diehl	Trypsin	69,6	1,2 (1,0)	1,7 (1,4)	0,2 (0,0)	0,3 (0,0)	0,8 (0,6)	1,1 (0,8)
Staphylococcensepsis	Pyocyan.	29,6	6,8 (0,0)	22,9 (0,0)	6,2 (0,0)	20,9 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	44,6	15,8 (0,4)	35,4 (0,9)	14,6 (0,2)	32,7 (0,4)	0,8 (0,2)	1,7 (0,4)
	Prodig.	38,6	6,4 (0,6)	16,5 (1,5)	5,8 (0,4)	15,0 (1,0)	0,2 (0,0)	0,5 (0,0)
13. Krautner	Trypsin	92,0	1,2 (1,4)	1,3 (1,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,8 (0,8)	0,8 (0,8)
Staphylococcensepsis	Pyocyan.	47,2	10,2 (0,0)	21,1 (0,0)	10,2 (0,0)	21,1 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	36,4	14,0 (0,6)	38,4 (1,6)	13,4 (0,4)	36,8 (1,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	44,0	10,6 (0,6)	24,0 (1,3)	10,6 (0,4)	24,0 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
14. Appel	Trypsin	76,2	13,8 (1,0)	18,1 (1,3)	0,4 (0,0)	0,5 (0,0)	13,4 (0,6)	17,5 (0,7)
Sarkom	Pyocyan.	52,4	1,2 (0,0)	2,2 (0,0)	0,8 (0,0)	1,5 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	35,2	0,4 (0,6)	1,1 (1,7)	0,2 (0,4)	0,5 (1,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	32,4	0,4 (0,6)	1,2 (1,8)	0,4 (0,4)	1,2 (1,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
15. Busch	Trypsin	48,6	0,8 (0,8)	1,6 (1,6)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,4 (0,4)	0,8 (0,8)
Staphylococcensepsis	Pyocyan.	50,0	8,2 (0,0)	16,4 (0,0)	8,2 (0,0)	16,4 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	39,2	6,8 (0,4)	17,3 (1,0)	6,8 (0,2)	17,3 (0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	34,6	7,4 (0,4)	21,3 (1,1)	7,0 (0,0)	20,2 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
16. Weber	Trypsin	48,6	11,8 (0,8)	24,2 (1,6)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	11,8 (0,6)	24,2 (1,2)
Ca. mit Metastasen	Pyocyan.	50,2	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	39,2	0.0 (0,4)	0,0 (1,0)	0,0 (0,2)	0,0 (0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	34,6	0,0 (0,4)	0,0 (1,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

17. Lechner Ca. centriculi. Metastasen im Periton.	Trypsin	48,6	12,8 (0,8)	26,3 (1,6)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	12,4 (0,4)	26,0 (0,8)
	Pyocyan.	50,0	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	39,2	0,0 (0,4)	0,0 (1,0)	0,0 (0,2)	0,0 (0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	34,6	0,0 (0,4)	0,0 (1,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
18. Dick	Trypsin	92,0	2,8 (1,4)	3,0 (1,3)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,8 (0,8)	0,9 (0,9)
	Pyocyan.	47,2	15,2 (0,0)	32,2 (0,0)	14,6 (0,0)	30,9 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	36,4	6,8 (0,6)	18,6 (1,6)	6,8 (0,4)	18,6 (1,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	44.0	7,2 (0,6)	16,3 (1,3)	6,8 (0,4)	15.4 (0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
19. Wagner Bronchialcarcinom	Trypsin	65,8	22,0 (2,0)	33,7 (3.0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	19,8 (2,0)	30,0 (3,0)
	Pyocyan.	52,2	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	30,2	5,0 (0,4)	16,5 (1,4)	4,2 (0,2)	13,9 (0,7)	0,2 (0,0)	0,7 (0,0)
	Prodig.	28,6	3,6 (0,6)	12,5 (2,5)	2,8 (0,6)	9,8 (2,0)	0,2 (0,0)	0,6 (0,0)
20. Hell Osteosarkom	Trypsin	65,8	20,2 (2,0)	30,6 (3,0)	1,2 (0,0)	1,8 (0,0)	18,6 (2,0)	28,2 (3,0)
	Pyocyan.	52,2	2,2 (0,0)	4,2 (0,0)	1,6 (0,0)	3,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	30,2	1,2 (1,2)	3,9 (3,9)	1,0 (1,0)	3,3 (3,3)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig.	28,6	0,4 (0,6)	1,3 (2,0)	0,0 (0,6)	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
21. Habring Pyelitis	Trypsin	65,8	4,4 (2,0)	6,6 (3,0)	0,8 (0,0)	1,2 (0,0)	3,2 (0,2)	4,8 (0,3)
	Pyocyan.	52,2	3,6 (0,0)	6,9 (0,0)	3,4 (0,0)	6,5 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	30,2	6,2 (1,2)	20,5 (3,9)	5,6 (1,0)	18,4 (3,3)	0,2 (0,0)	0,7 (0,0)
	Prodig.	28,6	0,8 (0,6)	2,7 (2,0)	0,4 (0,6)	1,3 (2,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
22. Reulaux septischer Abortus	Trypsin	65,8	3,6 (2,0)	5,4 (3,0)	0,2 (0,0)	0,3 (0,0)	3,0 (2,0)	4,5 (3,0)
	Pyocyan.	52,2	4,2 (0,0)	8,0 (0,0)	4,2 (0,0)	8,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo.	30,2	10,4 (1,2)	34,4 (3,9)	9,8 (1,0)	32,4 (3,3)	0,2 (0,0)	0,7 (0,0)
	Prodig.	28,6	6,8 (0,6)	23,7 (2,0)	6,2 (0,6)	23,0 (2,0)	0,2 (0,0)	0,6 (0,0)

Name Diagnose	Verdauungswert	Hemmung durch 2% Vollserum		Hemmung durch 2% Globulin		Hemmung durch 2% Albumin	
			in %		in %		in %
23. Sedlmeyer Leukaemie	Trypsin 28,4	10,4 (1,2)	36,6 (4,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	10,6 (0,8)	36,6 (2,8)
	Pyocyan. 44,2	1,4 (0,0)	3,1 (0,0)	1,2 (0,0)	2,7 (0,0)	0,0 (0.0)	0,0 (0,0)
	Staphylo. 35,2	0,4 (0,4)	1,1 (1,1)	0,0 (0,4)	0,0 (1,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig. 26,2	0,8 (0,6)	3,0 (2,2)	0,8 (0,4)	3,0 (1,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
24. S. Emilie Leukaemie	Trypsin 28,4	8,2 (1,2)	28,8 (4,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	8,0 (0,8)	28,1 (2,8)
	Pyocyan. 44,2	1,0 (0,0)	2,2 (0,0)	0,6 (0,0)	1,3 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo. 35,2	8,8 (0,4)	25,0 (1,1)	8,8 (0,4)	25,0 (1,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig. 26,2	6,4 (0,6)	24,4 (2,2)	6,2 (0,4)	24,0 (1,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
25. Bauer Peritonealcarcinosis	Trypsin 28,4	16,2 (1,2)	57,0 (4,2)	0,0 (0,0)	0.0 (0,0)	16,0 (0,8)	56,3 (2,8)
	Pyocyan. 44,2	1,2 (0,0)	2,7 (0,0)	1,2 (0,0)	2,7 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo. 35,2	1,0 (0,4)	2,8 (1,1)	0,6 (0,4)	1,1 (0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Prodig. 26,2	0,2 (0,6)	0,7 (2,2)	0,0 (0,4)	0,0 (1,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
26. Sunzauer Kavernöse Lungen- tuberkulose	Trypsin. 40,0	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Pyocyan. 35,0	25,0 (0,0)	71,4 (0,0)	24,0 (0,0)	68,5 (0,0)	0,4 (0,0)	1,1 (0,0)
	Staphylo. 18,6	5,2 (0,2)	29,9 (0,1)	5,2 (0,2)	29,9 (0,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
27. Nadler Kavernöse Lungen- tuberkulose	Tripsin 40,0	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Pyocyan. 35,0	23,4 (0,0)	66,8 (0,0)	23,4 (0,0)	66,8 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo. 18,6	6,0 (0,2)	32,2 (0,1)	5,4 (0,2)	29,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
28. Weiß Kavernöse Lungen- tuberkulose	Trypsin 40,0	1,2 (0,0)	3,0 (0,0)	0,8 (0,0)	2,0 (0,0)	0,2 (0,0)	0,5 (0,0)
	Pyocyan. 35,0	16,8 (0,0)	48,0 (0,0)	16,8 (0,0)	48,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
	Staphylo. 18,6	7,4 (0,2)	39,7 (0,1)	7,2 (0,2)	38,7 (0,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist das Antiferment gegen Pankreastrypsin zum allergrößten Teil an die Albuminfraktion gebunden, während der Globulinanteil nur eine äußerst geringe Hemmung gegen Pankreastrypsin aufweist. Die Antifermente gegen Bakterienproteasen verhalten sich ganz entgegengesetzt: sie sitzen im wesentlichen an der Globulinfraktion, während die Albuminfraktion so gut wie gar keine Antifermente gegen Bakterienproteasen enthält. Damit konnten wir die Untersuchungen von *Kämmerer* und *Mogulesko* bestätigen.

Als weiteres, wichtiges Ergebnis führen wir folgende Tatsache an: die Tumorfälle auf der einen Seite und die Sepsis- bzw. Infektionsfälle auf der anderen Seite verhalten sich hinsichtlich ihrer Hemmkraft gegenüber dem tryptischen Ferment und den Bakterienproteasen vollkommen gegensätzlich. Die Carcinom- und Sarkomseren zeigen eine sehr starke Hemmung gegen das Pankreastrypsin, und, falls es sich um reine Fälle handelt, so gut wie gar keine Hemmung gegen die Bakterienproteasen. Die Infektionsseren jedoch zeigen das gegenteilige Verhalten: sie hemmen vor allem die Bakterienproteasen, während sie die Tätigkeit des Pankreastrypsins nicht beeinflussen.

Wir wollen 2 Fälle einander gegenüberstellen:

Beim Fall Ertl handelt es sich um einen Patienten, der bis zum Beginn seiner Erkrankung Ende Sommer 1938 immer gesund gewesen ist. Er war noch mit 40 Jahren ein ausgezeichneter Sportler. Im November 1938 bemerkte er zum erstenmal einen Druck in der Magengegend, „wie wenn ein Bleiklumpen drinnen liegen würde". Es wurde andernorts eine Röntgendurchleuchtung des Magens durchgeführt, die jedoch keinen krankhaften Befund ergeben konnte. Er ging nun zu einem Kurpfuscher (Augendiagnostiker), der ihn mit Arnikaeinspritzungen in die Bauchhaut behandelte. Bei einem anderen Kurpfuscher wurde eine sogen. Leberkur vorgenommen, die ihm außerordentliche Leibschmerzen verursachte. Im Laufe eines halben Jahres verlor er 32 Pfund an Gewicht. Die Röntgenaufnahmen im Nymphenburger Krankenhaus vom 14. 6. 39 zeigten eine eindeutige Wandinfiltration im oberen Corpusbereich an der kleinen Curvaturseite. Bei der Probelaparotomie findet sich ein etwa handtellergroßes, schüsselförmiges Carcinom an der kleinen Curvatur unterhalb der Cardia. Das Carcinom ist mit der Leber verwachsen und völlig inoperabel. Die Leber ist voll Metastasen. Es werden deshalb ohne weiteren Eingriff die Bauchdecken wieder vernäht. Das Blut für unsere Untersuchungen haben wir bereits

einige Tage vor der Operation entnommen, so daß keine Störungen durch die Vorgänge in der Operationswunde haben stattfinden können. Der Patient ist auch vorher noch nicht bestrahlt worden. Es wäre ja denkbar, daß durch Röntgenbestrahlungen infolge des vermehrten Zellzerfalls eine Zunahme des antitryptischen Fermentes stattfindet.

Beim Patienten Diehl, den wir dem vorigen gegenüberstellen wollen, handelt es sich um eine Staphylococcensepsis. Aus der Anamnese führen wir nur an, daß der Patient, der im Alter von 50 Jahren steht, zeitlebens häufig an Mandelentzündungen und Gelenkrheumatismus gelitten hat. Die jetzige septische Erkrankung hat ebenfalls mit einer Angina begonnen. Bereits vor der Krankenhausaufnahme wurde der Staphylococcuspyogenes aureus im Blut gefunden. Die späteren Blutaussaaten waren negativ. Sechs Wochen nach Beginn der Erkrankung haben wir das Blut untersucht und dabei die angeführten Ergebnisse erzielt. Zerfalls- und Einschmelzungsherde waren zu dieser Zeit noch nicht vorhanden.

Wie der Tumorfall Ertl, so verhalten sich auch alle übrigen Tumorfälle, also Fall 2 (Pankreastumor), Fall 6 (Pankreastumor mit Lebermetastasen), Fall 7 (Carcinoma ventriculi), Fall 11 (Rectumcarcinom mit Lebermetastasen), Fall 14 (Sarkom), Fall 16 (Ca. mit Metastasen), Fall 17 (Carcinoma ventriculi mit Metastasen), Fall 20 (Osteosarkom), Fall 25 (Peritonealcarcinosis).

Die Lungentumoren weisen neben einer starken Erhöhung der antitryptischen Fermente fast alle auch eine stärkere Hemmung gegen die Bakterienfermente auf. Es ist das darauf zurückzuführen, daß durch den Lungentumor kleine pneumonische Infiltrate mit wahrscheinlicher Mischinfektion in der Lunge entstanden sind. (Fall 3 und 19.) Fall 4, ein Hypernephrom mit Fieber und Icterus, zeigt eine Verstärkung der Hemmkraft gegen das Pyocyaneusferment — neben der bei Tumoren üblichen Erhöhung des Antifermentgehaltes gegen Pankreastrypsin. Es fand sich bei diesem Patienten eine Lungenmetastase mit umgebender pneumonischer Infiltration.

Aus dem Sputum einer chronischen Bronchitis (Fall 9), die wegen bronchopneumonischen Herden eine Woche lang fieberte, wurde ein Staphylococcus-pyogenes-aureus-Stamm gezüchtet. Das Serum des Patienten zeigte eine starke Hemmung gegen das Ferment dieses Staphylococcenstammes, sowie gegen Pyocyaneusferment. Wegen des Leucocytenzerfalls in der Lunge ist aber auch die Hemmung gegen Trypsin sehr stark.

Bei Fall 10 handelt es sich um ein Pleuraempyem mit Fisteleiterung. Aus dem Fisteleiter wurde ebenfalls ein Staphylococcus-pyogenes-aureus-Stamm gezüchtet. Das Serum des Patienten zeigt eine Hemmung von 100 % gegen das Ferment dieses Staphlococcenstammes. Aber auch die Hemmung gegen die Pyocyaneus- und Prodigiosusfermente ist sehr stark. Es findet sich aber auch eine starke Hemmung gegen Trypsin, die wohl wieder durch den erheblichen Leukocytenzerfall bedingt ist.

Die reinen Fälle von Infektionen zeigen in der Regel eine bedeutende Vermehrung der Hemmkraft gegen die Bakterienproteasen. Man kann aber auch mitunter eine wenn auch nur geringe Erhöhung des Antifermentspiegels gegen Trypsin beobachten. Dies kommt vor allem deutlich zum Ausdruck beim Vergleich mit dem Normalserum, so bei Fall 5 (Viridanssepsis), aber auch bei Fall 18, dessen Diagnose jedoch nicht feststeht. Fall 5, eine Viridanssepsis, zeigte bei der Sektion eine weitgehende Zerstörung der Mitralis, eine schwere chronische Myocarditis und frischere und ältere Schwielenbildung. Bei Fall 18 handelt es sich um einen Patienten, der monatelang mit septischem Fieber im Krankenhaus lag. Eine größere Zahl von Blutaussaaten war negativ. Die Milz war sehr stark vergrößert, etwas weniger die Leber. Nach unseren Untersuchungen muß es sich jedoch um eine septische, infektiöse Erkrankung gehandelt haben. Die geringe aber doch deutliche Erhöhung der Trypsinhemmung führen wir zurück auf den Leucocytenzerfall infolge einer chronischen Furunkulose. Leider wurde die Obduktion verweigert. Auch eine Pyelitis (Fall 21) zeigte eine Vermehrung beider Antifermentgruppen; das gleiche gilt für einen septischen Abortus (Fall 22). In beiden Fällen ist eben neben der Infektion auch ein erheblicher Zellzerfall vorhanden gewesen.

Eine besondere Erwähnung verdient eine Lymphogranulomatose, die sich in einer ganz auffallenden Weise so verhielt, wie sonst die Tumoren. Freilich war der Patient schon wochenlang vorher intensiv bestrahlt worden, so daß es sicher zu einem ausgedehnten Zellzerfall gekommen ist. Trotzdem ist es sehr auffallend, daß die Antifermente gegen Bakterienproteasen nicht im mindesten vermehrt sind. Dieser Fall von Lymphogranulomatose verhält sich also wie ein Tumor.

Wir haben auch noch zwei Leukaemien untersucht. Die eine von beiden (Fall 23), eine lymphatische Leukaemie, verhielt sich wie ein Tumor, die zweite (Fall 24), eine myeloische Leukaemie,

zeigt jedoch neben vermehrtem antitryptischem Ferment auch eine stärkere Hemmung gegen Bakterienproteasen.

Zum Schluß weisen wir noch hin auf drei Fälle von Lungentuberkulose. Es handelt sich in allen drei Fällen um kavernöse Phthisen mit positivem Sputumbefund. Das Gemeinsame ist hier das Fehlen der Trypsinhemmung, wodurch sie in Gegensatz treten zu den Lungentumoren. Falls sich alle Lungentuberkulosen so verhalten sollten, könnte man die Bestimmung der Antifermente in fraglichen Fällen zur Differentialdiagnose zwischen Tumor und Tuberkulose heranziehen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, weisen die drei angeführten Tuberkuloseseren eine beträchtliche Erhöhung des Antifermentspiegels gegen Bakterienfermente (Pyocyaneus, Staphylococcus-pyogenes-aureus) auf.

Zusammenfassung.

Nach Beschreibung der Methode wird über die Ergebnisse der Antifermentbestimmung bei 28 Patienten berichtet:

1. Reine Tumorfälle zeigen regelmäßig eine Vermehrung des Antiferments gegen Pankreastrypsin; die Antifermente gegen Bakterienproteasen sind nicht vermehrt.

2. Reine Infektionsfälle ohne stärkere Zerfallsherde zeigen regelmäßig eine Vermehrung der Antifermente gegen Bakterienproteasen. Das Antiferment gegen Pankreastrypsin ist nicht vermehrt. Es verhalten sich also die Tumoren völlig gegensätzlich zu den Infektionen.

3. Infektionen mit Zerfallsherden zeigen meistens sowohl eine Vermehrung der Antifermente gegen Bakterienproteasen, als auch eine Vermehrung des Antiferments gegen Pankreastrypsin.

4. Eine Lymphogranulomatose verhält sich wie ein Tumor. Von zwei Leukaemien verhält sich die eine wie ein Tumor, die andere wie ein Mischfall.

5. Drei kavernöse Phthisen zeigen Antifermentverhältnisse wie reine Infektionen, d. h. es ist keine nennenswerte Hemmung gegen Pankreastrypsin vorhanden, dagegen findet sich eine deutliche Erhöhung des Antifermentspiegels gegen Bakterienproteasen.

6. Wie auch schon von *Kämmerer* und *Mogulesko* gezeigt worden ist, ist das Antiferment gegen Pankreastrypsin zum allergrößten Teil an die Albuminfraktion gebunden, während der Globulinanteil

nur eine äußerst geringe Hemmung gegen Pankreastrypsin aufweist. Die Antifermente gegen Bakterienproteasen dagegen sitzen im wesentlichen an der Globulinfraktion, während die Albuminfraktion so gut wie gar keine Antifermente gegen Bakterienproteasen enthält.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor *Dr. H. Kämmerer* für die Überlassung des Themas meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literatur

Achalme: Propr. pathol. de la trypsine. Ann. de l'institut Pasteur. XV, 1901.

Bergmann und *Bamberg:* Bedeutung der Antitrypsine im Blute. Berliner klinische Wochenschrift 1908, Nr. 29.

Döblin: Untersuchungen über die Natur des Antitrypsins. Zeitschrift für Immunitätsforschung. Band 4, 1909.

v. Dungern: Sitzungsbericht des Vereins Freiburger Ärzte. Münchner Med. Wochenschrift. 1898, 1040.

Jobling: Zeitschrift für Immunitätsforschung. 24, 292, 1915.

Korschun: Über Lab und Antilab. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1902. Band 36.

Kämmerer: Studien über die Antitrypsine des Serums. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Band 103, 1911.

Ders. und *Aubry:* Untersuchungen über die Beziehungen der Serumeiweißkörper zur Antitrypsinwirkung. Biochem. Zeitschrift. Band 48, Heft 3, 1913.

Ders. und *Mogulesko:* Über die Antitrypsine des Serums gegen Pankreas-, Hefe- und Pyocyaneustrypsin. Zeitschrift für Immunitätsforschung. Band 12, 1911.

Landsteiner: Zur Kenntnis der antifermentat. lytischen und agglutinier. Wirkung des Blutserums und der Lymphe. Zentralblatt für Bakteriologie. Band 27, 1900.

Meyer Kurt: Die antiproteolytische Wirkung des Blutserums und ihre Beziehung zum Eiweißstoffwechsel. Berliner klinische Wochenschrift 1909, Nr. 23.

Oppenheimer: Die Fermente. Leipzig. 1909.

Rosenthal St.: Das Verhalten der antiproteolytischen Substanzen im Blutserum bei der Epilepsie. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. Band III, Heft 5, 1910.

Meyer Kurt: Über Trypsin und Antitrypsin. Biochem. Zeitschrift. 1909. Band 23.

Ders.: Über die Natur des Serumantitrypsins. Berliner klinische Wochenschrift 1909, Nr. 42.

Schern: Berliner tierärztliche Wochenschrift. 1936, 569.

Schwarz O.: Die Natur des Antitrypsins im Serum und der Mechanismus seiner Wirkung. Wiener klinische Wochenschrift. 1908, Nr. 33.

Volhard: Untersuchungen des Pankreassaftes beim Menschen. Münchner med. Wochenschrift. 1907. Nr. 9.

Wohlfeil T.: Klinische Wochenschrift. 1937, Nr. 40.

Lebenslauf

Ich bin geboren am 7. März 1912 zu Neufarn, Bezirksamt Ebersberg (Oberbayern). An meinem Geburtsorte besuchte ich fünf Klassen der Volksschule; anschließend kam ich an die Maria-Theresia-Realschule und schließlich an die Rupprecht-Oberrealschule in München. An dieser Anstalt legte ich 1932 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1933 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, wo ich die ganze Studienzeit verblieb und im Herbst 1938 das Medizinische Staatsexamen ablegte.